


19  Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

11 Veröffentlichungsnummer: 0 186 019
A3

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 85115594.5

51 Int. Cl.³: A 61 L 15/08
A 61 L 15/03

22 Anmeldetag: 07.12.85

30 Priorität: 22.12.84 DE 3447072

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
02.07.86 Patentblatt 86/27

68 Veröffentlichungstag des später
veröffentlichten Recherchenberichts: 04.01.89

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71 Anmelder: Schwarz GmbH
Mittelstrasse 11-13
D-4019 Monheim(DE)

72 Erfinder: Cordes, Günter, Dr.
Karl-Huschens-Strasse 15
D-5653 Leichlingen 1(DE)

72 Erfinder: Wolff, Michael, Dr.
Mozartstrasse 28
D-4019 Monheim(DE)

74 Vertreter: Redies, Bernd, Dr. rer. nat. et al,
COHAUSZ & FLORACK Patentanwaltsbüro
Schumannstrasse 97 Postfach 14 01 47
D-4000 Düsseldorf 1(DE)

54 Wirkstoffpflaster.

57 Die Erfindung betrifft Wirkstoffpflaster zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen an die Haut, bestehend aus einer Deckschicht, einem damit verbundenen, wasserunlöslichen Klebefilm aus einer Kautschuk/Kleberharzmasse, in der der beziehungsweise die Wirkstoffe löslich oder teilweise löslich ist beziehungsweise sind, und einer den Klebefilm abdeckenden, wieder ablösbaren Schutzschicht, das dadurch gekennzeichnet ist, daß der beziehungsweise die Wirkstoffe in der Kautschuk/Kleberharzmasse zusammen mit einem in Wasser quellbaren, im Klebefilm nicht löslichen Polymeren in einer Menge von 3 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Gemisch der Kautschuk/Kleberharzmasse zusammen mit dem in Wasser quellbaren, im Klebefilm nicht löslichen Polymeren in der bestimmten Menge vorliegt, ist insbesondere eine Erhöhung der Wirkstofffreisetzung aus dem Pflaster auf das Doppelte und mehr möglich.

EP 0 186 019 A3

In general for application e.g. behind the ear an amount of bopindolol or methysergide from about 1 to 6 mg is indicated, e.g. 5 mg for a dose for 1 to 3 days.

5 The active agents of the invention may be administered in any conventional liquid or solid transdermal pharmaceutical composition, e.g. as described in Remington's Pharmaceutical Sciences 16th Edition Mack; Sucker, Fuchs and Spieser, Pharmaceutische Technologie 1st Edition, Springer and in GB 2098865 A or DOS 3212053 the contents of which are incorporated
10 herein by reference. Conveniently the composition is in the form of a viscous liquid, ointment or solid matrix. The active agent may be incorporated in a plaster.

We have now found that the above active agents, bopindolol and methysergide, as well as the following pharmacologically active
15 agents tizanidine, ketotifen and clemastine may be advantageously administered transdermally from a drug reservoir comprising a hydrophilic polymer having the pharmacologically active agent dispersed throughout.

Tizanidine, ketotifen and clemastine have previously been
20 disclosed for transdermal administration. GB 2098865 A discloses topical microemulsions containing these pharmacologically active agents The microemulsions are to be applied to the skin as a cream.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0186019

Nummer der Anmeldung

EP 85 11 5594

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
X	EP-A-0 055 023 (SQUIBB) * Ansprüche; Beispiele *	1,3,9,10	A 61 L 15/06 A 61 L 15/03
X	EP-A-0 072 251 (LECTEC) * Seite 4, Absätze 1-3; Seite 5, Absatz 3 - Seite 6, Absatz 1 *	1-3,7	
A	GB-A-2 095 108 (NITTO ELECTRIC) * Seite 2, Zeile 50 - Seite 3, Zeile 10 *	2,5-7	
A,P	EP-A-0 137 278 (SCHERING) * Ansprüche; Seite 1, Absatz 2 - Seite 2 *	1-15	
A	GB-A-2 073 588 (NIPPON KAYAKU K.K.) * Ansprüche; Seite 1, Zeilen 114-128 *		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)
			A 61 L
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 13-10-1988	Prüfer COUSINS-VAN STEEN G.I.L.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

The polymer preferably has a mean molecular weight of from about 50,000 to about 300,000 Daltons, such as 100,000 to 200,000 Daltons, and is preferably film forming.

5 Hydrophilic polyacrylates are preferred polymers. The acrylate may be substituted, e.g. a methacrylate. They may be commercially available acrylate/methacrylate co-polymers. Some or all of the acid groups may be esterified, e.g. with alkyl groups such as methyl or ethyl groups. Preferably at least 2% of the alkyl groups may contain polar substituents, e.g. a hydroxy group.

10 It has been found that polyacrylates containing cationic functional groups are especially preferred.

Transdermal pharmaceutical compositions for the systemic administration of pharmacologically active agents through intact skin wherein the active agent is in a reservoir comprising a
15 polyacrylate containing cationic functional groups are novel and form part of the present invention.

The present invention also provides the use of a pharmacologically active agent in a polyacrylate containing cationic groups for the manufacture of a medicament suitable for
20 transdermal systemic administration of the pharmacologically active agent through intact skin of a subject. In another aspect the present invention provides a method of systemically

⑫ **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

⑰ Anmeldenummer: 85115594.5

⑤① Int. Cl.⁴: A 61 L 15/06
A 61 L 15/03

⑲ Anmeldetag: 07.12.85

③① Priorität: 22.12.84 DE 3447072

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
02.07.86 Patentblatt 86/27

⑧④ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑦① Anmelder: Schwarz GmbH
Mittelstrasse 11-13
D-4019 Monheim(DE)

⑦② Erfinder: Cordes, Günter, Dr.
Karl-Huschens-Strasse 15
D-5653 Leichlingen 1(DE)

⑦③ Erfinder: Wolff, Michael, Dr.
Mozartstrasse 28
D-4019 Monheim(DE)

⑦④ Vertreter: Redies, Bernd, Dr. rer. nat. et al,
COHAUSZ & FLORACK Patentanwaltsbüro
Schumannstrasse 97 Postfach 14 01 47
D-4000 Düsseldorf 1(DE)

⑤④ Wirkstoffpflaster.

⑤⑦ Die Erfindung betrifft Wirkstoffpflaster zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen an die Haut, bestehend aus einer Deckschicht, einem damit verbundenen, wasserunlöslichen Klebefilm aus einer Kautschuk/Kleberharzmasse, in der der beziehungsweise die Wirkstoffe löslich oder teilweise löslich ist beziehungsweise sind, und einer den Klebefilm abdeckenden, wieder ablösbaren Schutzschicht, das dadurch gekennzeichnet ist, daß der beziehungsweise die Wirkstoffe in der Kautschuk/Kleberharzmasse zusammen mit einem in Wasser quellbaren, im Klebefilm nicht löslichen Polymeren in einer Menge von 3 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Gemisch der Kautschuk/Kleberharzmasse zusammen mit dem in Wasser quellbaren, im Klebefilm nicht löslichen Polymeren in der bestimmten Menge vorliegt, ist insbesondere eine Erhöhung der Wirkstofffreisetzung aus dem Pflaster aus das Doppelte und mehr möglich.

of 28.1 mg KOH per gram polymer (Eudragit RL 100 Registered Trade Mark available from Röhm, Darmstadt, W.Germany) or 1:40 giving an alkali count of 15.2 mg KOH per gram polymer (Eudragit RS 100 Registered Trade Mark, also available from Röhm).

- 2) Polymer of methacrylate esters containing trimethylaminoethyl cationic ester groups and other neutral (C₁₋₄)alkyl ester groups. Chloride ions are present. Mean molecular weight 150,000. Viscosity (20°C) 10 cP. Refractive Index 1.38. Density 10 0.815. Alkali number of 180 mg KOH per gram polymer (Eudragit E 100, Registered Trade Mark, also available from Röhm).

- The drug reservoir may contain plasticizers and/or softeners preferably skin compatible tensides e.g. to provide flexibility to the unit, and/or to dissolve partially or totally the 15 pharmacologically active agent in the reservoir.

Examples of additives include:-

- 1) Polyoxyethylene fatty alcohol ethers. The alcohol may e.g. be a C₁₂₋₁₈ alcohol. The HLB value may be e.g. from 10 to 18. A preferred example is polyoxyethylene-(10) oleyl ether.
- 20 A suitable ether may have a viscosity (25°C) of about 100 cP, a solidification point of about 16°C, an HLB value of 12.4 and an acid count maximum 1.0 (Brij 97 Registered Trade Mark available from Atlas Chemie W.Germany).

1

WIRKSTOFFPFLASTER

5

Die vorliegende Erfindung betrifft Pflasterformulierungen auf Kautschukbasis zur gesteuerten, über einen längeren Zeitraum anhaltenden transdermalen Applikation von Wirkstoffen insbesondere Beta-Blockern, Steroidhormonen, Calciumantagonisten und herzwirksamen Medikamenten an die Haut mit verbesserten Wirkstofffreisetzungseigenschaften sowie Vorteilen in der Entwicklung und Herstellung der Pflasterfilme.

10

15

Zubereitungen, bei denen wasserlösliche Wirkstoffe in einer wasserunlöslichen Matrix dispergiert werden, führen bekanntlich zu einer verzögerten Wirkstofffreisetzung aus der Zubereitung. Die kumulativ pro Zeiteinheit freigesetzten Wirkstoffmengen sind in der Regel sowohl bei homogenen als auch bei heterogenen Matrixsystemen der Quadratwurzel aus der Zeit proportional, wobei das Freigabeprofil u.a. auch von der Geometrie der Darreichungsform abhängig ist.

20

So erhält man beim Übergang von kugel- zu filmförmigen oder flächigen System einen zunehmend flacheren Verlauf der die Freisetzung des Wirkstoffes pro Zeiteinheit wiedergebenden Kurve, d.h. der oder die Wirkstoffe werden über einen immer längeren Zeitraum in einer praktisch konstanten Rate freigesetzt.

25

Sogenannte Wirkstoffpflaster, bei denen die Wirkstoffe in dünnen, hydrophoben Klebefilmen verteilt sind, stellen demzufolge konzeptionell einfache, serienmäßig herstellbare pharmazeutische Zubereitungen für Wirkstoffe dar, die prinzipiell zur transdermalen Applikation von Wirkstoffen geeignet sind.

30

In der Praxis sind jedoch die aus dem Stand der Technik bislang bekannten Wirkstoffpflaster dieser Art nicht anwendbar für eine kontrollierte transdermale Wirkstoffzufuhr über längere Zeiträume.

35

So reicht die thermodynamische Aktivität des Wirkstoffes in der Pflasterunterlage und in der Haut einschließlich der bisher bekannt gewordenen vorgesehenen Steuerungshilfen nicht aus, um die notwendige

- The amount and type of additive required will depend on a number of factors, e.g. the HLB value of the tenside and the flexibility of the unit required. Surprisingly the amount of additive does not significantly influence the capability of the polyacrylate to form films. Generally the weight ratio of tenside to the hydrophilic polymer is from about 1:10 to 5:1, e.g. 1:10 to 1:3.
- 5

The drug reservoir may contain skin penetration promoters, e.g. 1-dodecylazacycloheptan-2-one(azone) and N,N-diethyl-m-toluamide (DEET).

- 10 The amount and type of skin penetration promoter, and/or additives present will depend on a number of factors. Generally the weight ratio of skin penetration promoting agent to hydrophilic polymer will be from about 1:1 to 1:10. Preferably the amount of tenside and/or skin penetration promoter is from about 3 to about 50%, preferably 20 to 40% by weight of the pharmaceutical composition.
- 15

- If desired the drug reservoir may contain a hydrophobic elastomer, e.g. a synthetic resin. Such resins are conventional in the plaster art. Suitable resins include non-swellable acrylate resins. These may if desired be adhesive. The weight ratio of hydrophilic polymer to resin may for example be from 1:0.5 to 1:10. The resin may contain modifiers, extenders, e.g. of softening point about 50 to 100°C. Such extenders may have adhesive or softening properties. Examples of such extenders include resin acids, glyceryl and phthalate esters of resin
- 20

- 1 Wirkstoffpflaster bereitzustellen, das eine reproduzierbare, über den gesamten Applikationszeitraum möglichst kontrollierte Wirkstoffabgabe in insgesamt hoher Wirkstoffmenge gewährleistet.
- 5 Das erfindungsgemäße Wirkstoffpflaster zur kontrollierten Abgabe insbesondere der vorgenannten Wirkstoffe an die Haut besteht wie die vorbekannten Wirkstoffpflaster aus einer undurchlässigen Deckschicht, einem damit verbundenen, wasserunlöslichen Klebefilm bestehend aus einer Kautschuk/Klebeharzmasse auf der Basis von
- 10 Natur- oder Synthesekautschuken wie z.B. Polyisobutylen, Styrol-Butadien-Polymerisaten, Styrol-Isopren-Polymerisaten, Styrol-Ethylen/Butylen-Polymerisaten und cis-1,4-Polyisopren sowie einem Harzanteil, z.B. Kolophonium und dessen Derivate, Polyterpenharze aus β -Pinen, Kohlenwasserstoffharze, in der der bzw. die Wirkstoffe löslich ist
- 15 bzw. sind und teils in ungelöstem, teils in gelöstem Zustand vorliegt bzw. vorliegen und einer den Klebefilm abdeckenden, wieder ablösbaren Schutzschicht. Das erfindungsgemäße Wirkstoffpflaster ist dadurch gekennzeichnet, daß es, zusammen mit dem bzw. den Wirkstoffen, ein oder mehrere, in Wasser quellbare Polymere in einer
- 20 Menge von 3 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die wirkstoffhaltige Kautschuk/Klebeharzmasse, enthält.

Überraschenderweise wird durch den erfindungsgemäßen Einbau der in Wasser quellfähigen Polymeren als Füllstoffe, die in der Kautschuk/Klebeharzmasse unlöslich sind, die Freisetzungsrates pro Zeiteinheit und insbesondere die Freisetzungsmenge insgesamt um bis zu 100 und mehr Prozent erhöht. Demgegenüber ist aus der Literatur bekannt (vgl. Y.W. Chien in J.R. Robinson "Substained And Controlled Release Drug Delivery Systems", Kap. 4, S. 255-256, Marcel Dekker-Verlag

25 1978), daß in der Pflastertechnologie gebräuchliche Füllstoffe wie z.B. Siliciumdioxid und Zinkoxid in polymeren Matrixsystemen auf Silikonbasis bzw. Naturkautschuk zu einer Erniedrigung des Diffusionskoeffizienten von festen und gasförmigen Stoffen führen. Außerdem wird bei der Herstellung durch den Zusatz der in Wasser

30 quellbaren Polymeren eine stabile Bindung überschüssiger der in

The release of active agent from the pharmaceutical compositions may be followed for example by determining e.g. by ultraviolet spectroscopy, the amount of active agent released on shaking the pharmaceutical composition in 0.9% NaCl solution at 37°C at a
5 paddle speed of about 120 rpm.

The penetration of the active agent through isolated rat and human skin may be followed in the well known diffusion test effected according to the principles, e.g. set out in GB 2098865 A and in T.J.Franz, J.Invest.Dermatol (1975), 64, 191-195. The
10 pharmaceutical compositions of the invention are applied to the external side of isolated rat or human skin pieces about 2 cm² in area. The rat skin is hairless. The other side is continuously washed with physiological saline. The amount of active agent in the saline is determined in conventional manner, e.g. HPLC. The
15 penetration flux over 24 hours may then be ascertained, and if desired the steady state flux. The penetration flux rate is in the order of 1 to 10 micrograms/cm²/ hour.

Alternatively the penetration of the active agent may be followed in vivo by applying the pharmaceutical composition to intact
20 skin, e.g. on the chest, back, arm or behind the ear, of a subject and measuring the amount of active agent in the blood.

The pharmaceutical compositions of the invention may be used for the same indications as known for oral or intravenous
25 administration. The amount of pharmaceutically active agent to be administered will individually depend on the drug release characteristics of the pharmaceutical compositions, the drug penetration rate observed in in vitro and in vivo tests, the potency of active agent, the size of the skin contact area, the part of the body to which the unit is stuck, and the duration of

- 1 in eine Reservoirschicht und eine Haftklebeschicht unterteilt.

Wie die nachfolgenden Beispiele 1 bis 10 zeigen, beeinflussen die erfindungsgemäß eingesetzten, in Wasser quellfähigen Polymeren
5 in Klebefilmen auf der Basis von Kautschuk/Klebeharzmasse maßgeblich die Freisetzungseigenschaften lipophiler Wirkstoffe. Das therapeutisch gewünschte Freigabeprofil läßt sich für einen gegebenen Wirkstoff vorteilhafterweise durch die Wahl eines der erfindungsgemäß einzusetzenden Produkte aus der Gruppe der in Wasser quellfähigen
10 Polymeren, die Konzentration an diesen Produkten und die Kombination verschiedener dieser Produkte innerhalb der erfindungsgemäßen Grenzen erhalten, ohne auf eine neue Pflastergrundlage wechseln zu müssen.

Gerade im Fall von Nitroglycerin und Isosorbitdinitrat besteht
15 bei einfachen Klebebändern, in denen der Wirkstoff in gelöster Form vorliegt, nach Literaturangaben die Gefahr einer zu raschen, unkontrollierten Freisetzung sowie von Stabilitäts-, Dosierungs- und Handhabungsproblemen (vgl. z.B. DE-OS 3 200 369). Die therapeutisch erforderliche Menge kann dann nur durch Anwendung großflächiger
20 Pflaster erreicht werden oder die Klebergrundlage vermag den Wirkstoff nicht ausreichend zu binden, so daß die Wirkstofffreigabe in zu kurzer Zeit für eine Langzeitbehandlung erfolgt.

Übliche Herstellverfahren, bei denen die Pflasterkomponenten in
25 einem organischen Lösungsmittel bis zur technisch erforderlichen, ausstreichfähigen Viskosität gelöst bzw. dispergiert werden, können dadurch zur Ausbildung instabiler, übersättigter Systeme führen, daß zunächst mehr Wirkstoff gelöst wird als dem Sorptionsvermögen der filmbildenden Bestandteile entspricht. In diesem Fall treten,
30 insbesondere bei leicht flüchtigen Stoffen, bereits beim Trocknungsprozeß erhebliche Gehaltsminderungen auf bzw. der überschüssige Wirkstoffanteil kristallisiert bei Lagerung in dem Klebefilm aus. Diese Probleme werden bei den erfindungsgemäßen Wirkstoffpflastern durch den Einsatz von solchen unlöslichen Produkten umgangen, die
35 den Wirkstoff beim Eindampfen binden können. Hierdurch wird zugleich

Examples of representative doses are:-

- 1) Tizanidine A dose of 20 mg in a patch of ca 10 cm² to be administered once every 3 days for the systemic treatment of rheumatic pains and muscle spasms.
- 5 2) Bopindolol A dose of 1 to 10 mg in a patch of 10 cm² to be administered once over 3 consecutive days in each week for treatment of hypertension.
- 3) Clemastine A dose of about 1 to 20 mg in a patch of ca 10cm² to be administered once every 3 days for treatment of allergies, eg. hay fever.
10
- 4) Ketotifen A dose of about 1 to 20 mg in a patch of ca 10cm² to be administered once every 3 days for prophylaxis of asthma.
- 5) Methysergide A dose of about 1 to 10 mg in a patch of ca 10
15 cm² to be administered once every 3 days for prophylaxis of migraine and migraine interval treatment.

The pharmaceutical compositions of the invention may be produced in conventional manner by dispersing or dissolving an appropriate
20 pharmacologically active agent through a hydrophilic drug reservoir.

- 1 0,094 g Triglycerid (Produkt Miglyol 812) als Lösungsmittel,
32 g n-Hexan als Lösungsmittel

wird so auf eine einseitig mit Aluminium bedampfte und beidseitig
abhässig ausgerüstete Schutzschicht aufgetragen, daß nach Abdampfen
5 des Lösungsmittels ein Klebefilm von ca. $4,6 \text{ mg/cm}^2$ erhalten wird.
Auf den so hergestellten Haftklebefilm wird die nitroglycerin/cellu-
losehaltige Dispersionsschicht mit einem Flächengewicht von ca.
 $19,2 \text{ mg/cm}^2$ aufkaschiert.

- 10 Die Herstellung dieser Schicht erfolgt in analoger Weise aus
2,2671 g Polyisobutylen (mittleres Molekulargewicht von 900.000 bis
1.400.000; Produkt Oppanol B 100),
2,0409 g festem aliphatischem Kohlenwasserstoffharz (Produkt Piccotac
CBHT),
15 2,0409 g hydriertem Colophoniumharz (Produkt Abitol),
0,2071 g Triglycerid (Produkt Myglyol 812) als Lösungsmittel,
5,700 g 5 %-iger (G/G)Nitroglycerin-Cellulose-Verreibung (Produkt
5 % Nitroglycerin/Avicel pH 105 - Verreibung)
38 g n-Hexan.

- 20 Nach Abdecken der Dispersionsschicht mit einer undurchlässigen Deck-
schicht wird der erhaltene Pflasterfilm den therapeutischen Erforder-
nissen entsprechend in Einzelstücke aufgeteilt.

Beispiel 2 (Vergleichsbeispiel)

- 25 Die Herstellung erfolgt wie im Beispiel 1, jedoch mit einer 5 % Nitro-
glycerin-Lactose-Verreibung anstelle der Nitroglycerin-Cellulose-Ver-
reibung.

Wirkstofffreisetzung:

- 30 16 cm^2 große Pflasterfilme, hergestellt nach den Beispielen 1 und 2,
werden in isotonischer Natriumchlorid-Lösung von 37°C eingetaucht und
die freigesetzte Menge an Nitroglycerin nach 2, 4, 6, 8 und 24 Stunden
flüssigkeitschromatographisch bestimmt. Das Volumen des Freigabemediums
wird so gewählt, daß über die Dauer des Versuchs "Sink-Bedingungen"
35 eingehalten werden.

Das Ergebnis wird in Fig. 1 wiedergegeben.

thickness of about 0.05 to 0.5 millimetres, e.g. 0.1 to about 0.3 millimetres. The film is allowed to dry, e.g. at room temperature or a slightly elevated temperature below 50°C. The drug reservoir may be built up in a series of layers and then any adhesive layer
5 provided in the last layer.

The pharmaceutical compositions of the invention may be produced in conventional manner for skin penetration pharmaceutical compositions. Figure 1 of the accompanying drawings gives a schematic cross-section through the layers of a representative
10 pharmaceutical composition according to the invention. Figure 2 of the accompanying drawings gives a schematic cross-section of another embodiment, e.g. in the form of a bandage or plaster. In figures 1 and 2 there are several layers a - d and in the case of Figure 2, additionally layer e. Layer a is a medical cover made
15 out of e.g. polyester/aluminium laminate foil. Layer b is an occlusive foil, e.g. of aluminium foil. If desired this may be omitted. Layer c may be made out of 1 to 10 layers of a drug reservoir. The drug reservoir is a homogenous dispersion of active agent particles or a solution of active agent in a poly-
20 mer matrix. Layer d may be an adhesive layer. In one embodiment (not shown) the layer d may extend to between the outer edges of layer a and layer e. Alternatively the layer e may be omitted completely. Layer a may extend around layers b to d in Figure 2. Layer e is a protective peel off layer which is stuck to the adhesive layer as well as to the edges of the cover layer a.

On use any protective layer e is peeled off and the unit stuck to intact skin.

In the following examples all temperatures are in degrees Centigrade and are uncorrected. All amounts are in parts by
30 weight unless otherwise stated.

	A	B	C	D
1 Festes aromatisches Kohlenwasserstoffharz (Produkt Piccovar L 60)	-	2,2	2,2	2,2
Polyterpen-Harz (Produkt Dercolyte S 10)	-	1,5	-	1,5
5 1,2-Propandiol	0,5	0,15	0,15	0,2
Triglycerid (Produkt Miglyol 812)	0,5	-	-	-
Spezialbenzin 80 - 100 als Lösungsmittel	64	19	19	19
10 Flächengewicht mg/cm^2	11,9	6,75	6,72	6,60

Zu Vergleichszwecken wurden entsprechend den Rezepturen A bis C analog zusammengesetzte Estradiol-Pflaster, jedoch ohne Zusatz von Galaktomannan, hergestellt. Tabelle 2 gibt die Bestandteile und Flächengewichte dieser füllstofffreien Klebefilme wieder. Die Abweichung in der quantitativen Zusammensetzung gegenüber den in Tabelle 1 aufgeführten Estradiol-Pflastern ist zum Teil technologisch, zum Teil iopharmazeutisch bedingt; die füllstofffreien Klebefilme wurden im Galenikmaßstab mit dem Ziel entwickelt, eine möglichst hohe Wirkstofffreisetzung zu erreichen.

Tabelle 2: Zusammensetzung galaktomannan-freier Estradiolpflaster

Bestandteil	Menge (g/1.000 cm^2)		
	Rezeptur		
	A'	B'	C'
17 β -Estradiol mikron. (Teilchengröße $< 9 \mu\text{m}$)	0,39	0,51	0,51
30 Polyisobutylen (Produkt Oppanol B 100)	1,95	-	-
Hydriertes Colophonium (Produkt Abitol)	2,34	-	1,19
Festes hydriertes Kohlenwasserstoffharz (Produkt Piccotac CBHT)	2,34	-	-

Acrylate synthetic resin is self cross-linking acrylate Brand
Durotack 280-2416 available from Delft National Chemie Zutphen
Netherlands available as a light yellow solution containing as
solvent 57% ethyl acetate, 32% ethanol, 9% hexane, 2% methanol:
5 solids content 41%, Viscosity (Brookfield) = 2100-6000 mPas,
Plasticity (Williams) \pm 3 mm, Density 0.94 Flashpoint 0.94.

1 Wirkstofffreisetzung in vivo:

2 Probanden wurden auf dem seitlichen Brustkorb

5 a) 1 Pflaster a' 10 cm^2 , hergestellt nach Beispiel 3, Rezeptur B

b) 2 Pflaster a' 10 cm^2 , hergestellt nach Beispiel 3, Rezeptur D

appliziert. Nach 72 Stunden wurden die Pflaster abgezogen und der
jeweils darin verbleibende Estradiolgehalt chromatographisch bestimmt.

10 Die so geschätzten Freisetzungsraten, bezogen auf 1 Pflaster a'
 10 cm^2 , betrugen:

a) 203 μg - Proband 1 / Rezeptur B

b) 208 μg - Proband 1 / Rezeptur D

c) 92,5 μg - Proband 2 / Rezeptur B

15 d) 110 μg - Proband 2 / Rezeptur D.

Bioverfügbarkeit:

Bei den oben geschilderten Probandenversuchen wurden 48, 38, 24, 14
20 Stunden sowie unmittelbar vor der Pflasterapplikation Blutproben
entnommen und die Estradiolplasmakonzentrationen radioimmunologisch
bestimmt. Nach Aufkleben der Pflaster erfolgen Blutentnahmen nach
10, 24, 34, 48, 58 und 72 Stunden. Im Mittel ergaben sich folgende
Anstiege der Estradiolplasmakonzentrationen (Angaben bezogen auf
25 ein Pflaster von 10 cm^2):

a) 6,45 pg/ml - Proband 1 / Rezeptur B

b) 6,65 pg/ml - Proband 1 / Rezeptur D

c) 3,90 pg/ml - Proband 2 / Rezeptur B

30 d) 1,47 pg/ml - Proband 2 / Rezeptur D.

Danach führte die Applikation der Estradiol (E_2)-Pflaster zu einem
Anstieg der E_2 -Plasmakonzentration beim Mann, wobei die Rezeptur B
mit gegenüber Rezeptur D aus Beispiel 3 verringerter E_2 -Menge.

35 aber erhöhter Galaktomannankonzentration bei einer Versuchsperson

The aluminium foil is then cut up into patches about 10 sq cm in area.

Unless otherwise stated the drug matrix is built up from one film layer. It may if desired be built up as more than one layer.

- 5 The release of active agent is measured in vitro in standard skin diffusion tests through freshly isolated hairless rat skin. The rat skin piece is located in a Franz diffusion chamber - see T.J.Franz, J.Invest.Dermatol 1975 (64) 191-195. The receptor phase is pumped continuously and every hour samples are taken and
- 10 measured for active agent content using HPLC. The trial lasts 24 hours and the penetration flux over 24 hours (hereinafter referred to as "flux") and if desired a steady state flux after a lag time of 3 to 10 hours is measured.

- 1 Tabelle 4: Zusammensetzung von Bupranolol-Pflaster mit und ohne mikrokristalliner Cellulose als in Wasser quellfähigem Polymeren (Beispiel 4 und 5)

5	Bestandteil	Menge (g/1.000 cm ²)	
		Rezeptur	
		A mit Polymeren	B ohne Polymeren
10	Bupranolol mikron. (Teilchengröße < 50 µm)	1,2	1,2
	mikrokristalline Cellulose	1,2	-
	Polyisobutylen (Produkt Oppanol B 100)	3,71	3,71
15	Festes aromatisches Kohlenwasser- stoffharz (Produkt Piccovar L 60)	6,69	6,69
	1,2-Propandiol	0,5	0,5
	Hartparaffin	1,4	1,4
20	Spezialbenzin 80 - 110	55	55

Wirkstofffreisetzung:

- Die Bestimmung erfolgt wie in Beispiel 1 für die Nitroglycerin-
pflaster angegeben. Die kumulativen Freisetzungsraten des erfindungs-
gemäßen Bupranolol-Pflasters gemäß Beispiel 4 und des Cellulose-freien
25 Pflasters gemäß Beispiel 5 sind in Tabelle 5 gegenübergestellt.

- Wie zu sehen, bewirkt der Zusatz von Cellulose als in Wasser quell-
fähigen Polymeren zu einschichtig aufgebauten Bupranolol-Pflaster-
30 filmen eine Erhöhung der kumulativen Wirkstofffreisetzungsraten.

Active agent penetration rate through rat skin:

Penetration Flux = 8.5 microgram/cm²/hr

Steady state flux = 16.2 microgram/cm²/hr

- 5 In a clinical trial a 2 cm² patch of the composition is applied to the left underarm and after 12, 24 and 36 hours the remaining tizanidine content in the patch determined.

Flux rate = 5.1 microgram/cm²/hr

EXAMPLE 3:

- 10 Prepared as described in Example 2 using as solvent methylene chloride instead of ethanol. Composition:

Tizanidine hydrochloride	1.144 g
PAM Amine polymer RL	1.928 g
Polyoxyethylene-10 oleyl ether	1.628 g
Triacetin (1,2,3)	0.250 g

- 15 Penetration rate through rat skin:
Penetration Flux 10.4 microgram/cm²/hr

In a clinical trial a 2 cm² patch was applied as in Example 2.
Penetration Flux 4.9 microgram/cm²/hr

1 Tabelle 6: Zusammensetzung von Estradiol-Pflastern mit unterschied-
lichen, in Wasser quellfähigen Polymeren

5	Bestandteil	Menge (g/3.000 cm ²)		
		Rezeptur		
		A	B	C
	17 β -Estradiol mikron. (Teilchengröße < 9 μ m)	1,5	1,5	1,5
10	Galaktomannan (Produkt Meyprogat 90)	1,5	-	-
	Tragant	-	1,5	-
	mikrokristalline Cellulose (Produkt Avicel pH 105)	-	-	1,5
15	Dreiblock-Polystyrol-Polyisopren- Polystyrol-Copolymer (Produkt Cariflex TR 1107)	5,1	5,1	5,1
	Festes hydriertes Kohlenwasser- stoffharz (Produkt Piccotac CBHT)	6,6	6,6	6,6
20	Polyterpen-Harz (Produkt Dercolyte S 10)	4,5	4,5	4,5
	1,2-Propandiol	0,6	0,6	0,6
	Spezialbenzin 80 - 100	27	27	27
25	Flächengewicht mg/cm ²	6,6	6,6	6,6

Tabelle 7 zeigt den zeitlichen Verlauf der Wasseraufnahme der Polymer-
produkte in gesättigter Wasserdampfatosphäre in Prozent des Proben-
gewichtes bei Raumtemperatur.

30

35

EXAMPLES 6-8: Clemastine pharmaceutical compositions

The following compositions are made in analogous manner to example 2.

Example	6	7	8
5 Clemastine hydrogen fumarate	1 g	1.34 g	1 g
PAM Amine polymer RL	2 g	-	-
PM Amine polymer E	- g	2.41 g	2.66 g
Polyoxyethylene (10) oleyl ether	2 g	1.25 g	-
Polyethylene glycol 300	-	-	1.34 g
10 Solvent	Acetone	Acetone	CH ₃ OH
Solvent amount (g/g dry film)	0.6	0.5	2.0
Thickness of wet film (mm)	0.2	0.15	0.3
Spreading speed (mm/sec)	6	6	6
Acrylate adhesive film	0.15	None	None
15 (Wet film thickness)			
Active Agent Penetration through isolated rat skin.			
Penetration Flux (microgram/cm ² /hr)	1.3	4.5	3.2
20 Steady state flux (microgram/cm ² /hr)	10	12	8.6

1	Propranolol mikron	1,2	g
	mikrokristalline Cellulose (Produkt Avicel pH 105)	1,2	g
5	Dreiblock-Polystyrol-Poly(ethylen- butylen)-Polystyrol-Copolymer (Produkt Kraton G 1657)	3,71	g
	Festes aromatisches Kohlenwasser- stoffharz (Produkt Piccovar L 60)	5,0	g
10	Flüssiges Kohlenwasserstoffgemisch (Produkt Ondinaöl G 33)	1,7	g
	1,2-Propandiol	0,34	g
	Spezialbenzin 80 - 100	30	g

- 15 wird in zwei aufeinanderfolgenden Teilschritten so auf eine einseitig mit Aluminium bedämpfte und beidseitig abhäsiv ausgerüstete Schutzschicht aufgetragen, daß nach Entfernen des Lösemittels eine Schicht von ca. $13,1 \text{ mg/cm}^2$ erhalten wird. Nach Abdecken der Haftklebeschicht mit einer undurchlässigen Deckschicht wird der Pflasterfilm den therapeutischen Erfordernissen entsprechend in Einzelstücke aufgeteilt.
- 20

Wirkstofffreisetzung:

- Die Bestimmung erfolgt wie im Beispiel 1 angegebenen bei 34°C , die kumulativen Freisetzungsraten des erfindungsgemäßen Propranolol-Pflasters gemäß Beispiel 7 betrugen 5,64; 11,31; 20,0 und 26,79 mg/25 cm^2 nach 2, 4, 8 bzw. 24 Stunden (Mittelwerte aus zwei Bestimmungen).
- 25

30 Beispiel 8

Ein Verapamil als Wirkstoff enthaltendes Pflaster mit Galaktomannan (Produkt Meyprogat 90) als in Wasser quellfähiges Polymeres in einer schichtenförmigen Dispersionszone wird wie folgt hergestellt:

- 35 Eine galaktomannanfreie Haftklebemasse bestehend aus

EXAMPLE 13 - 16: Ketotifen pharmaceutical compositions

The following compositions are made in analogous manner to Example 2.

Example	13	14	15	16
5 Ketotifen hydrogen fumarate	0.5 g	0.5 g	-	-
Ketotifen free base	-	-	1.0 g	1.0 g
PAM Amine Polymer RL	-	-	2.0 g	2.0 g
PM Amine Polymer E	2.5 g	2.5 g	-	-
Polyoxyethylene (20)	-	-	-	2.0 g
10 sorbitan monooleate	-	2.0 g	-	-
Polyethylene glycol 300	-	-	2.0 g	-
Polyethylene glycol-(7)	2.0 g	-	-	-
glyceryl cocoate	-	-	-	-
Solvent	Acetone	Acetone	Acetone	Acetone
15 Thickness of wet film (mm)	0.2	0.2	0.2	0.2
Spreading speed (mm/sec)	6	6	6	6
Acrylate adhesive film	None	None	None	None
Active Agent Penetration through isolated rat skin	6.8	8.5	4.0	2.8
20 Penetration Flux (microgram/cm ² /hr)				
Steady state flux (microgram/cm ² /hr)	10.0	15.0	18.0	12.0

- 1 wobei der Auftrag auf eine undurchlässige Deckschicht erfolgt. Der
erhaltene Pflasterfilm wird den therapeutischen Erfordernissen
entsprechend in Einzelstücke aufgeteilt.

5

Beispiel 9 (Vergleichsbeispiel)

Die Herstellung erfolgt entsprechend Beispiel 8, jedoch ohne Galakto-
mannan als in Wasser quellfähiges Polymeren.

10

Wirkstofffreisetzung in vivo:

Einem Probanden wurde auf den Unterarm (Innenseite) je ein 5 cm²
großes, nach Beispiel 8 bzw. 9 hergestelltes pflaster aufgeklebt.

15

Nach 24 Stunden wurden die Pflaster abgezogen und der jeweils darin
verbliebene Verapamilgehalt chromatographisch bestimmt.

Die freigesetzten Verapamilmengen betrugen

- a) für Beispiel 8 (mit Galaktomannan): 0,31 mg/cm²
20 b) für Beispiel 9 (ohne Galaktomannan): 0,15 mg/cm²

Dieses Ergebnis zeigt, daß durch Einsatz quellfähiger Polymerer
bei sonst identischer Pflasterrezeptur eine Verdoppelung der in
vivo-Verapamilfreisetzungsrates erreicht werden konnte.

25

Beispiel 10

Ein Pupranolol als Wirkstoff enthaltendes Pflaster mit mikrokristal-
liner Cellulose (Produkt Avicel pH 105) als in Wasser quellfähiges
30 Polymeres in einer haftklebenden Dispersionsschicht wird wie folgt
hergestellt:

Eine bupranololhaltige Kautschuk/Klebeharzmasse bestehend aus

35

EXAMPLE C: Bopindolol penetration from solutions

Solutions of the following compositions are made up and the penetration rate observed.

Constituents	C1	C2	C3
5 Bopindolol hydrogen malonate	-	1.0 g	1.0 g
Bopindolol (free base)	1.0 g	-	-
Ethanol (ml)	0.049	0.049	0.048
Acetone (ml)	0.049	-	-
Polyethylene glycol (7)	0.003	0.003	-
10 glyceryl cocoate	-	-	0.048
Water	-	-	0.048
Azone	-	-	-
Active agent Penetration through the rat skin 15 (microgram/cm ² /hr)	-	-	-
Flux	0.8	0.3	6.0
Steady state Flux	-	-	5.8

- 1 Interindividuell wurden im Mittel $12,74 \pm 1,84$ mg ($n = 3 \times 6$) Bupranolol pro Pflaster freigesetzt.

- 5 In diesem Versuch zeigte sich eine gute Reproduzierbarkeit in vivo-Freisetzung und eine relativ gute Übereinstimmung mit dem entsprechenden in vitro-Ergebnis von $16,31$ mg/ 25 cm²/24 Std. ($\approx 10,44$ mg/ 25 cm²/24 Std., s.o.).

Bioverfügbarkeit:

- 10 Bei dem oben geschilderten Probandenversuch wurden nach Applikationszeiten von 6, 12, 24, 36, 48, 60 und 72 Stunden Blutproben entommen und die Bupranololplasmakonzentration radioimmunologisch bestimmt. Die Ergebnisse sind in Figur 3 wiedergegeben.
- 15 Entsprechend kontinuierlicher Wirkstofffreisetzung wird im Applikationszeitraum von 3 Tagen ein konstanter Plasmaspiegel aufgebaut.

20

25

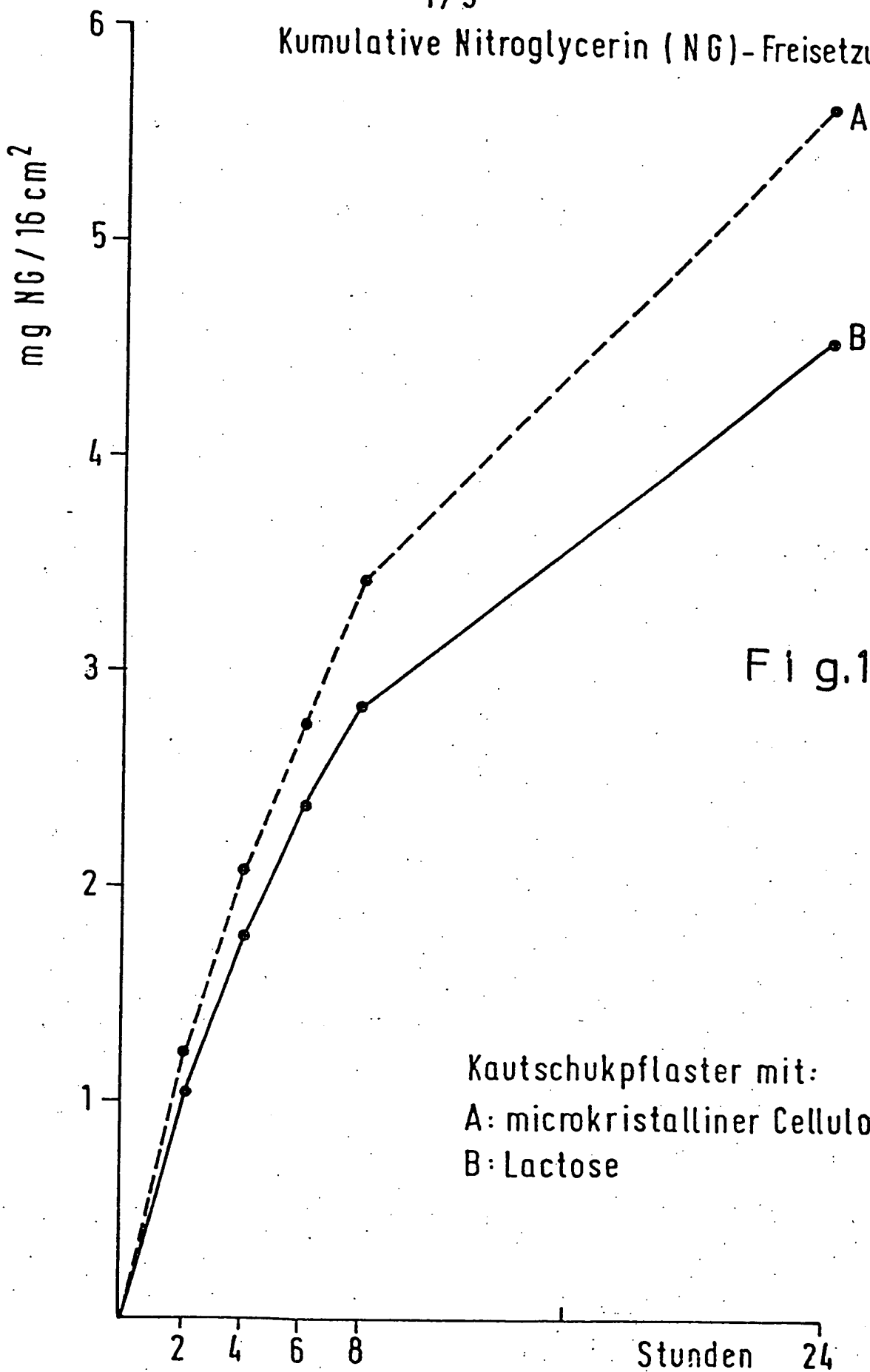
30

35

8. A composition according to any one of claims 2 - 7 in the form of an adhesive plaster or patch comprising a) a cover layer, b) a drug reservoir comprising 1 to 10 layers of a homogeneous dispersion of active agent particles or a solution of active agent in a polymer matrix, and d) an adhesive layer, reservoir c) being located between layers a) and d).
- 5 9. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 7 substantially as hereinbefore described with reference to any one of the examples.
- 10 10. A process for the production of a pharmaceutical composition for transdermal administration which comprises dispersing a) a pharmacologically active agent, e.g. bopindolol, tizanidine, clemastine, ketotifen or methysergide in a polyacrylate polymer containing cationic ester groups, to form a drug reservoir, b) 15 bopindolol, tizanidine, clemastine, ketotifen or methysergide through a hydrophilic polymer or c) bopindolol or methysergide in a suitable transdermal excipient, and optionally applying an adhesive layer.

- 1 6. Wirkstoffpflaster für Bupranolol gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das in Wasser quellbare Polymere mikrokristalline Cellulose ist.
- 5 7. Wirkstoffpflaster für Nitroglycerin gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das in Wasser quellbare Polymere mikrokristalline Cellulose ist.
- 10 8. Wirkstoffpflaster für Propranolol gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das in Wasser quellbare Polymere mikrokristalline Cellulose ist.
- 15 9. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpflastern gemäß Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die Bestandteile der Kautschuk/Klebmasse in einem organischen Lösungsmittel löst und in der Lösung den Wirkstoff zusammen mit einem in Wasser quellbaren, in der Kautschuk/Klebmassen und -lösung nicht löslichen Polymeren in einer Menge von 3 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Kautschuk/Kleberharzmasse, dispergiert, die Dispersion, gegebenenfalls 20 nach Verdampfen eines Teils des Lösungsmittels, auf einer abhässig ausgerüsteten Schutzschicht aufträgt, das Lösungsmittel im wesentlichen verdampft, eine Deckschicht aufträgt und den so erhaltenen Pflasterfilm in Teile von therapeutisch notwendiger Größe zerteilt.
- 25 10. Verfahren gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das in Wasser quellbare, im Klebefilm nicht lösliche Polymere ein Polysaccharid oder ein Gemisch aus mehreren Polysacchariden ist.
- 30 11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 9 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß das in Wasser quellbare, im Klebefilm nicht lösliche Polymere ein Galaktomannan, mikrokristalline Cellulose oder Tragant ist.
- 35 12. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Estradiol und das in Wasser quellbare,

Kumulative Nitroglycerin (NG)-Freisetzung



FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☒ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

- see supplemental sheet

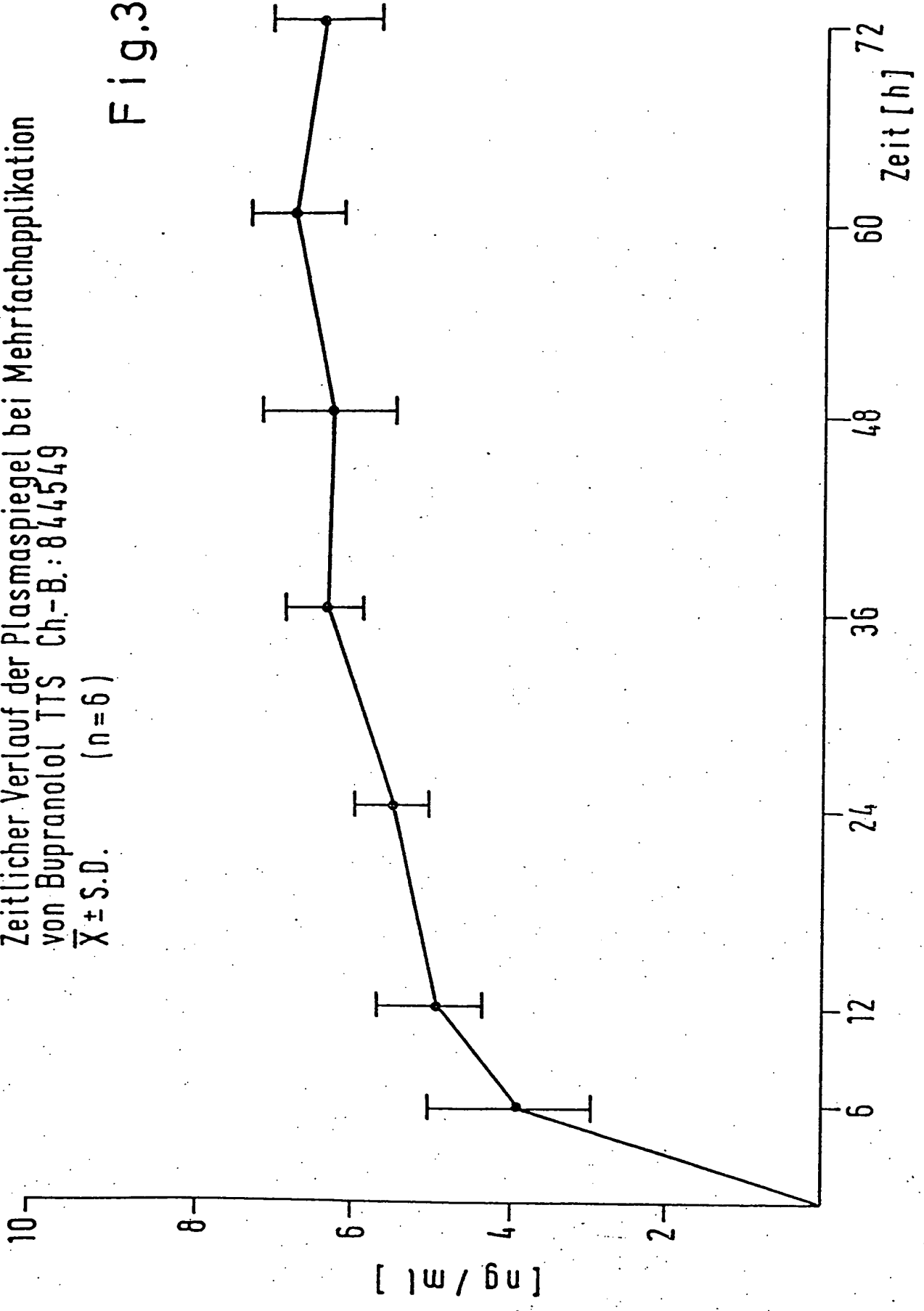
1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers: 1-4, 6-10 (all partially)
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Zeitlicher Verlauf der Plasmaspiegel bei Mehrfachapplikation
von Bupranolol TTS Ch.-B.: 844549
 $\bar{X} \pm S.D.$ (n=6)

Fig.3



FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM SHEET PCT/ISA/210 (supplemental sheet (2))

- claims 1-4,6-10 (all partially): Transdermal form of bopindolol
 - claims 1-4,6-10 (partially) : Transdermal form of methysergide
 - claims 5,8-10 (partially) : Transdermal system comprising a reservoir comprising a polyacrylate polymer containing cationic groups
 - claims 2-4,6-10 (partially) : Tizanidine transdermal system comprising a reservoir
 - claims 2-4,6-10 (partially) : Clemastine transdermal system comprising a reservoir
 - claims 2-4,6-10 (partially) : Ketotofen transdermal system comprising a reservoir
- - -